

C-NUCLEÓSIDOS.

Aplicaciones terapéuticas potenciales.

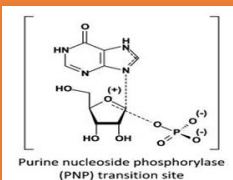
Marta Vaquerizo Gadea, Junio 2017.

INTRODUCCIÓN

El enlace C-nucleosídico es **más resistente** a la degradación por **fosforilasas** que el enlace N-nucleosídico.

Los C-nucleosidos son análogos de nucleosidos que presentan esta ventaja química. Además, contienen una función **aminoaza**, como la adenina, o una función **carboxamido o imido**, como la ribavirina, para conseguir una **actividad antiviral de amplio espectro**.

También se introducen grupos químicos que confieren selectividad, como el **grupo 2'-C-metilo** que es **específico para la actividad antiVHC**.¹



OBJETIVOS

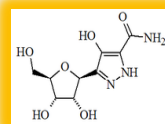
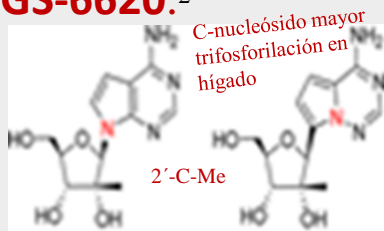
Conocer los C-nucleosidos más importantes, así como, su situación actual en su desarrollo como fármacos.

METODOLOGÍA

Bibliografía: Pubmed.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

GS-6620.²



Conocidos desde 1975. **PIRAZOFURINA**⁴

Aislado del cultivo de *Streptomyces candidus*.

Activación mediante adenosina quinasa.

Inhibe la UMP sintasa (orotato fosforibosil transferasa y OMP descarboxilasa).

Estudios in vitro contra *Plasmodium falciparum*.

Actividad contra el virus de la estomatitis vesicular y muchos otros ARNVirus.¹

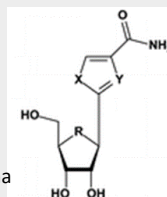
Tiazofurina.

Se sintetizó en 1977.

Análogo de NAD.

Inhibe la IMP deshidrogenasa.

Ensayos clínicos de fase 2 para el tratamiento de leucemia mielógena crónica. Efectos secundarios.¹



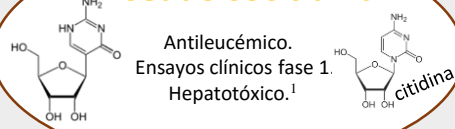
R = O, X = S, Y = N	: Tiazofurina
R = O, X = Se, Y = N	: Selenazofurina
R = O, X = O, Y = N	: Oxazofurina
R = O, X = S, Y = CH	: Thiophenfurina
R = O, X = Se, Y = CH	: Selenophenfurina
R = O, X = O, Y = CH	: Furanfurina
R = O, X = NH, Y = N	: Imidazofurina
R = NH:	Imino-C-nucleosides

Pseudoisocitidina

Antileucémico.

Ensayos clínicos fase 1.

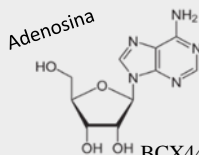
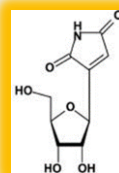
Hepatotóxico.¹



Showdomicina.

Se ha secuenciado el genoma de *S. showdoensis* ATCC 15227.

Desarrollo C-nucleosidos vía biotecnológica.⁴



BCX4430.

Análogo de adenosina.

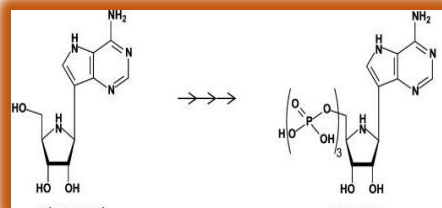
BCX4430 inhibe la función de la ARN-polimerasa.

Selectividad por polimerasas virales.

Actividad antiviral de **amplio espectro**, actividad frente a virus ARN- como filovirus (Ébola) y ARN+.

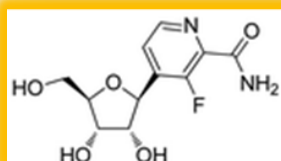
Fase 1 de ensayos clínicos para el virus del **Ébola**.

Estudios in vivo frente al virus del ZIKA y el virus de la fiebre amarilla.⁵



VHC resistente por la mutación S282T.³

Modificación 2'-hidroxilo por un 2'-fluoro.



Análogos de favipiravir.

C-nucleosidos que imitan al favipiravir con actividad antiinfluenza.

Resto carboxamida para imitar adenosina y guanosina.

Inhibición de la polimerasa viral en ensayos celulares.⁶

BIBLIOGRAFÍA

- De Clercq E. C-Nucleosides To Be Revisited. *J Med Chem.* 2016;59(6):2301-11.
- Cho A, Zhang L, Xu J, Lee R, Butler T, Metobo S, et al. Discovery of the first C-nucleoside HCV polymerase inhibitor (GS-6620) with demonstrated antiviral response in HCV infected patients. *J Med Chem.* 2014;57(5):1812-25.
- Kirschberg TA, et al. Discovery of a 2'-fluoro-2'-C-methyl C-nucleotide HCV polymerase inhibitor and a phosphoramidate prodrug with favorable properties. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017; 27(8):1840-1847.
- Palma K, Rosenqvist P, Thapa K, Ilina Y, Siitonen V, Baral B et al. Discovery of the Showdomycin Gene Cluster from *Streptomyces showdoensis* ATCC 15227 Yields Insight into the Biosynthetic Logic of C-Nucleoside Antibiotics. *ACS Chem Biol.* 2017.
- Taylor R, Kotian P, Warren T, Panchal R, Bavari S, Julander J et al. BCX4430 - A broad-spectrum antiviral adenosine nucleoside analog under development for the treatment of Ebola virus disease. *J Infect Public Health.* 9 (2016) 220-226.
- Wang G, Wan J, Hu Y, Wu X, Prhavy M, Dyatkina N et al. Synthesis and Anti-Influenza Activity of Pyridine, Pyridazine, and Pyrimidine C-Nucleosides as Favipiravir (T-705) Analogues. *J Med Chem.* 2016;59(10):4611-24.

El resto de bibliografía queda recogida en la memoria.

CONCLUSIÓN.

Los C-nucleosidos fueron olvidados cuando se seleccionó la Ribavirina como el antiviral de amplio espectro de elección. Su ineficacia frente a virus ARN- como su eficacia subóptima en VHC ha potenciado el resurgimiento de los C-nucleosidos como antivirales.

GS-6620 y BCX4430 son los C-nucleosidos con mas posibilidades de convertirse en futuros fármacos y actuar en terapias combinadas.

Los C-nucleosidos también presentan actividad antitumoral.